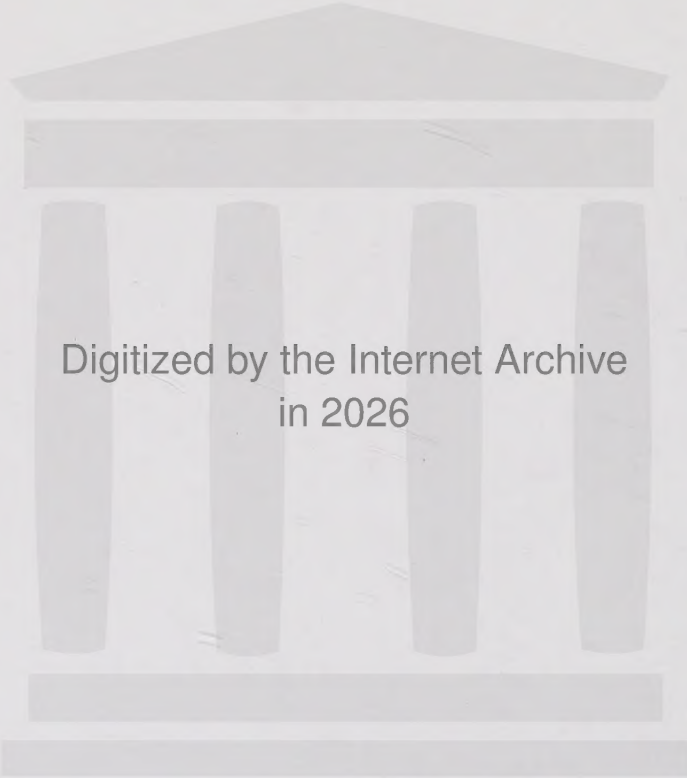


**SCHWERE
HERZ-KREISLAUF-KOMPLIKATIONEN
BEI DIABETIKERN**

Peter Grünwald



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der III. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses
München-Schwabing

Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität München

Leiter: Prof. Dr. H. Mehnert

SCHWERE HERZ-KREISLAUF-KOMPLIKATIONEN BEI DIABETIKERN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt

von

Peter Grünwald

aus

Zagreb/Jugoslawien

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H.U. Janka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.1986

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	Seite 4
Personen	5
Untersuchungsmethoden und Geräte	6
Bewertung der Untersuchungsmethoden	11
Laboratoriumsuntersuchungen	12
Untersuchungsgeräte	13
Statistische Berechnungen	15
Ergebnisse	19
Diskussion	25
Zusammenfassung	30
Literatur	33

Anhang: Tabellen, Abbildungen, Lebenslauf
Fragebogen

Schwere Herz-Kreislauf-Komplikation bei Diabetikern

EINLEITUNG

Diabetiker entwickeln häufiger und früher Herz-Kreislauf-Krankheiten als Nichtdiabetiker. In der Framingham-Studie z.B. mit einer Beobachtungszeit von 20 Jahren wiesen Diabetiker eine 2fach höhere Rate an koronarer Herzkrankheit, eine 4fach höhere Rate an apoplektischem Insult und eine 6fach höhere Rate an peripheren Durchblutungsstörungen auf (32). Diabetische Frauen hatten eine nahezu gleich hohe Inzidenz wie zuckerkrankte Männer, während nichtdiabetische Frauen beträchtlich weniger davon betroffen waren. Arteriosklerotische Gefäßveränderungen sind bei weitem für die höhere Morbidität und Mortalität des Diabetikers verantwortlich. Vor allem sind die älteren, nicht insulinpflichtigen Typ-II-Diabetiker davon betroffen. Trotz dieser den Klinikern seit langem bekannten Zusammenhänge gibt es bislang nur einige wenige prospektive Studien, die versuchten, die zugrundeliegenden Risikofaktoren herauszuarbeiten. Die wenigen epidemiologischen Studien hatten hinsichtlich der Diabetiker das Manko, daß die Anzahl dieser Personengruppe in den erfaßten Populationen sehr gering war. So finden sich in der Bedford-Studie lediglich 110 manifeste Diabetiker (31), in der Framingham-Studie keine 250 Diabetiker, wobei deren Diagnose darüber hinaus nicht den heutigen Kriterien entsprach (32). Außerdem wurden Personen in einem relativ jungen Lebensalter (meist 35 - 55 Jahre) untersucht, in dem mit einer geringen Inzidenz der mit nichtinvasiven Methoden erfaßten Herz-Kreislauf-Krankheiten gerechnet werden muß. Aus diesem Grund war es z.T. unmöglich, relevante prognostische Indizes bei Diabetikern zu erstellen.

Auf Grund der hohen Inzidenz und raschen Progredienz der Arteriosklerose bei Diabetikern lassen sich Herz-Kreislauf-Krankheiten und ihre Ursachen bei Diabetikern besonders gut studieren.

In der vorliegenden Untersuchung wurden mehr als 600 Diabetiker über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet und mit nicht-invasiven Methoden auf kardiovaskuläre Komplikationen und ihre Risikofaktoren untersucht. Die Aufgabe der Doktorarbeit war es, diejenigen Diabetiker gesondert zu betrachten, bei denen im Zeitraum von 5 Jahren ein Herzinfarkt, ein apoplektischer Insult oder eine ischämische Gangrän an den Extremitäten auftrat. Weiterhin wurden alle Patienten erfaßt, die in diesem Zeitraum verstorben sind.

Personen

In die longitudinale Studie wurden 615 ambulante Diabetiker eingeschlossen. Alle Patienten waren manifeste Diabetiker, d.h. hatten Nüchtern-Blutzuckerwerte über 140 mg/dl, bzw. wurden mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt. Patienten mit Herzinfarkt, Schlaganfall oder Fußgangrän wurden bei der Erstuntersuchung ausgeschlossen. Das Lebensalter der Diabetiker betrug zwischen 17 und 84 Jahre mit einer besonderen Häufung der Patienten in der Altersgruppe 50 - 69 Jahre. Von den ursprünglichen 615 Diabetikern konnten nach 5 Jahren Informationen von 542 Patienten erhoben werden. Trotz vielfacher Versuche konnte kein Kontakt zu den restlichen 73 Diabetikern zustande gebracht werden, in der überwiegenden Anzahl wegen Veränderung des Wohnsitzes. Wenn Teilnehmer nicht in der Lage waren, das Krankenhaus zur Nachuntersuchung aufzusuchen, wurden auch Hausbesuche durchgeführt und die standardisierten Untersuchungen durchgeführt. Von allen Verstorbenen wurde im Sterbebüro des Gesundheitsamts Einblick in die Todesbescheinigungen genommen. Bei einem kleinen Prozentsatz lagen auch Autopsieberichte vor. Der Vergleich der EKG-Veränderungen des Schwabinger Kollektivs mit den Daten des Diabetiker-Registers von Erfurt und

Prenzlau (56,57) ergab eine fast auf die Zahl genaue Übereinstimmung der Minnesota-Code-Spezifitäten. Dieser Befund stellt ein gewichtiges Argument für die Annahme dar, daß es sich bei den Schwabinger Patienten um relativ unausgewählte Patienten handelte. Somit können die an ihnen erhobenen Befunde als repräsentativ für Diabetiker in Industrienationen angesehen werden.

Untersuchungsmethoden und -geräte

Anamnese

Die Fragen wurden aus "Cardiovascular Survey Methods" von G.A. Rose und H.L. Blackburn, WHO Monograph Series No. 56, Geneva, 1968, modifiziert und übersetzt übernommen. Dieser Teil des Fragekataloges (Anhang) wurde in internationalen kooperativen Studien häufig verwendet, standardisiert und validisiert. Dabei muß betont werden, daß die Fragen - wie gedruckt - gestellt werden. Dabei sollte eine Zeitdauer von 30 Minuten nicht überschritten werden. Auf Angaben zur Diabetestherapie, Dauer der Zuckerkrankheit, Rauchgewohnheiten, sowie zu Herzinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, Claudicatio intermittens und Gangrän wurde besonders geachtet.

Körperliche Untersuchung

Allgemeine Untersuchung

Die körperliche Untersuchung wurde in horizontaler Lage des Patienten vorgenommen. Besondere Sorgfalt wurde auf das Tasten der Arterienpulse und die Auskultation über den "Arterienzonen" verwendet. Bei der Auskultation mußte eine Kompression der Arterien

mit dem Stethoskop verhindert werden. Bei der neurologischen Untersuchung wurde auf Symmetrie der groben Kraft und der Sensibilität geachtet.

Blutdruck

Der Blutdruck wurde nach einer Ruhezeit bei entspanntem Liegen von 5 Minuten nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung dreimal gemessen. Ein Abstand von 2 Minuten wurde zwischen den einzelnen Messungen eingehalten. Der niedrigste Blutdruckwert wurde den Auswertungen zu Grunde gelegt. Bei allen Messungen wurden 13 cm breite Manschetten der Firma Erka mit geeichten Tonometern verwendet. Essen und Rauchen war eine halbe Stunde vor der Untersuchung nicht gestattet. Jeglich einschnürende Kleidung am Oberarm mußte entfernt werden.

Bei der Blutdruckmessung galt folgendes zu beachten:

- Schnelles Aufblasen der Manschette über den palpatorischen Druck der A. radialis
- Umgehendes Ablassen des Druckes aus der Manschette mit einer Geschwindigkeit von 2 mmHg/sec
- Als systolischer Druck wurde das erste Auftreten der Pulssignale angenommen
- Als diastolischer Druck wurde der Punkt registriert, wenn die Qualität der klopfenden Pulssignale sich deutlich änderte und voll gedämpft wurde (Phase 4 der Blutdruckmessung). Veränderungen der Lautstärke der Signale blieben unberücksichtigt.
- Alle Messungen wurde auf 2 mmHg-Genauigkeit registriert.

Körpergröße und Gewicht

Die Körpergröße wurde ohne Schuhe, das Gewicht ohne Jacke und Schuhe registriert. Sollten Körpergröße und Gewicht aus irgendeinem Grund nicht meßbar gewesen sein (z.B. bds. Amputation), wurden sie bestmöglich geschätzt und vermerkt.

Oszillographie

Das elektronische Oszillogramm gilt als empfindliches Untersuchungsverfahren zum Nachweis von Blutströmungshindernissen bei oblitierenden Arteriopathien der Extremitäten. Pulsatorische Volumenschwankungen der von der Manschette umschlossenen Gefäßabschnitte werden als Luftoszillationen aufgenommen, in elektrische Signale umgewandelt und auf einen Registrierstreifen aufgezeichnet.

Bei dem hier durchgeführten Vorhaben kamen 3 oszillographische Untersuchungsverfahren zur Anwendung:

1. Streng symmetrische synchrone Messungen rechts- und linksseitig bei kontinuierlich fallendem Manschettendruck (zum Erhalt der sog. Spindeloszillogramme)
2. Streng symmetrisch synchrone Messungen bei einem konstanten Manschettendruck, z.B. 60 mmHg (zum Erhalt der Volumenpulse)
3. Oszillographie vor und nach Belastungstest. Dabei wurden die Spindeloszillogramme 30 sec, 1 min und 2 min nach einer Arbeit (30 Zehenstände in 30 sec) registriert.

Bei einer Beurteilung des Oszillogramms wurden folgende Faktoren berücksichtigt:

1. Form des Einzelpulses

- a) Anstiegssteilheit
- b) Dikrotie
- c) Plateaubildung
- d) Zeitwerte

2. Form des Gesamtoszillogramms

- a) Spindelform
- b) Seitendifferenzen (z.B. Indexverschiebungen)

3. Bewertung des oszillometrischen Index

Als pathologisch wurde das Ergebnis der Belastungsozillographie gewertet, wenn im Anschluß an die Belastung der oszillometrische Index nach 1 Minute im Vergleich zur Ruhe noch deutlich vermindert war und nach 2 Minuten den Ausgangswert nicht überschritten hatte. Aus Gründen der einfachen Durchführung, streng synchronen Messungen und besserer Reproduzierbarkeit wurde für die Belastungsuntersuchung die Oszillographie der Ultraschall-Doppler-Methodik vorgezogen.

Ultraschall-Doppler-Methoden

- a) Indirekte, transkutane Blutdruckmessung an den peripheren Arterien

Wegen der einfachen Handhabung hat die Ultraschall-Doppler-Methode weite Verbreitung in der Angiologie gefunden. In epidemiologischen Untersuchungen wurde sie jedoch bisher kaum eingesetzt. Da man mit ihr absolute Drucke erhält, ist diese nicht-invasive Technik für eine prospektive Untersuchung den bisherigen Screening-Methoden

deutlich überlegen. Der Grad der Spezifität ist sehr hoch. Vergleiche der Ergebnisse der mit der Ultraschall-Doppler-Methode gewonnenen Messungen und der intraarteriellen Druckmessung ergaben sehr hohe Korrelationen (24).

Die Druckmessungen an allen vier Extremitäten erfolgten an absolut horizontal liegenden Patienten nach mindestens 15 Minuten Ruhezeit. Lediglich ein kleines Kissen zur Unterstützung des Kopfes war gestattet. Die Druckmanschetten wurden streng symmetrisch an beiden Oberarmen (wie zur Blutdruckmessung nach Riva-Rocci), sowie an beiden distalen Unterschenkeln, 1 cm oberhalb der Knöchel angepasst. Die Meßpunkte waren über der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior, sowie über der A. brachialis. Die Messungen hatten relativ zügig hintereinander zu erfolgen. Wegen der Bedeutung der Qualität dieser Daten wurden die Drucke von einem zweiten Untersucher geprüft und erst dann registriert. Ein Index der Dopplerwerte von Knöchel- und Armarterien von 0,90 und weniger galt als hinweisend auf eine PAVK.

b) Ultraschall-Doppler-Diagnostik der hirnversorgenden Arterien

Im Rahmen des Vorhabens wurden dabei folgende Methoden angewendet:

1. Beschallung der Endäste der A. ophthalmica (A. supratrochlearis und A. supraorbitalis. Dabei werden Flußrichtung, Strömungsverhalten nach Kompression der Gesichtsarterien und maximale Amplitude registriert.
2. Direkte Beschallung der A. carotis communis und ihrer Äste. Bei kontinuierlich langsamer Sondenverschiebung über den Gefäßen lassen sich die Stenosen mit über 50 % Lumeneingang in der Regel erkennen. Als Stenosen wurden eindeutige Strömungsbeschleunigung, Turbulenzen und "reverse flow"-Anteile der Pulskurve bezeichnet. Die Bewertung der Doppler-Signale der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien erfordert ein hohes Maß an Erfahrung. Diese Befunde mußten also von einem geübten Untersucher durchgeführt werden.

Bewertung der Untersuchungsmethoden

Im Rahmen der Doktorarbeit wurde auf die "Endpunkte" kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämische Fußgangrän, apoplektischer Insult besonders geachtet.

Kardiovaskulärer Tod: Von allen verstorbenen Patienten wurden die Todesbescheinigungen aus dem Sterbebüro des Gesundheitsamtes angefordert. Als kardiovaskulärer Tod wurden die Eintragungen angenommen, bei denen als Haupttodesursache "Herzinfarkt", "koronare Herzkrankheit", "Apoplex", "zerebrale Ischämie", "chronische Herzinsuffizien bei KHK" o.ä. verzeichnet war.

Herzinfarkt: Als Herzinfarkt wurden eindeutige anamnestiche Angaben mit EKG-Befunden, die typisch für eine KHK sind [Whitehall-Kriterien, (19)] oder alleinige sogenannte "harte" Kriterien des Minnesota-Codes (6) gewertet.

Für das Ruhe-EKG wurden 12 Ableitungen benötigt, und zwar Eindhoven (I,II,III), Goldberger (avR, avL, avF) und Brustwände (Wilson) ($V_1 - V_6$). Für die Auswertung nach dem Minnesota-Code wurden Kurven von guter Qualität benötigt, wobei wenigstens 6 QRS-Komplexe pro Ableitung aufgezeichnet werden mußten. Das EKG sollte nicht früher als 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit geschrieben werden. Sorgfältige Präparationen für die Hautkontakte war wichtig. Eine 1 mV Eichzacke war erforderlich. Die Auswertung und Codierung der Elektrokardiogramme wurde von einem kardiologisch versierten Arzt vorgenommen. Der Auswertung wurden die Whitehall-Kriterien (19), des Minnesota-Codes (6) als koronar-typische Veränderungen zugrunde gelegt, wobei Minnesota-Code I_{1-3} , Q/QS-Wellen, IV_{1-4} ST-Senkungen, V_{1-3} T-Inversionen oder -Abflachungen, VII_1 den kompletten Linksschenkelblock sowie VII_2 den kompletten Rechtsschenkelblock bezeichnen.

Ischämische Fußgangrän: Als Gangrän wurden Nekrosen und Ulcera am Fuß von mindestens 5 mm Durchmesser bei einer eindeutig nachgewiesenen arteriellen Verschlusskrankheit (AVK) bezeichnet. Ebenso wurde als "Gangrän" ein Z.n. Amputation bei AVK und Gangrän definiert.

Apoplektischer Insult: Als apoplektischer Insult wurde ein Z.n. "Schlaganfall" mit eindeutiger Anamnese und noch vorhandenen Residualpareesen angenommen.

Laboratoriumsuntersuchungen

Zur Erfassung von kardiovaskulären Risikofaktoren sind auch eine Reihe von Laboratoriumsuntersuchungen erforderlich. Insbesondere die Serumlipide und -lipoproteine sind dabei von Interesse. Daneben ist die Bestimmung des Blutzuckers als ein Kriterium der Stoffwechselkontrolle von Wichtigkeit. Bei der Erstuntersuchung wurde Hämoglobin AI als Parameter einer länger bestehenden Hyperglykämie nicht bei allen Diabetikern bestimmt.

Die Blutentnahmen erfolgten morgens zwischen 7.30 - 8.30 Uhr am nüchternen Patienten. Zigarettenrauchen, die Einnahme von Medikamenten und größere körperliche Anstrengungen wurden davor nicht gestattet.

Blutglucose

Blutglucose wurde aus venösem Vollblut nach Enteiweißung mit der Hexokinase-Methode bestimmt (Gluko-quant^R, Boehringer) (49).

Serumlipide

Die Serumlipide wurden enzymatisch in Halbmikro-Technik bestimmt:

Gesamtcholesterin: nach der CHOD-PAP-Methode (Boehringer-Test-Kombination) (46,50)

Triglyceride: (Boehringer-Test-Kombination, vollenzymatisch) (53).

Untersuchungsgeräte

Blutdruckmanschetten

Wegen ihrer einfachen Handhabung wurden Blutdruckmanschetten mit geeichten Tonometern der Fa. Erka verwendet. Da die Manschetten am liegenden Patienten, und zwar an allen vier Extremitäten gleichzeitig angelegt werden müssen, haben sich Quecksilbermanometer wegen ihrer Unhandlichkeit für diese Untersuchungen nicht bewährt.

Pulsoszillograph

Zur Anwendung kam ein Infrarot-Pulsoszillograph der Firma Boucke, und zwar das Modell OS22/2, mit dem hier schon seit Jahren zufriedenstellend gearbeitet wird. Das Gerät hat 2 Ausgänge, 2 Kanäle zur Aufzeichnung der Oszillogramme, 1 Kanal zum Aufzeichnen der Druckmarkierungen, das für die Beurteilung des oszillometrischen Index eine Erleichterung darstellt. Die erhaltenen Oszillogramme wurden über das EKG-Gerät registriert, mit dem es über einen Gehäuseaufbau verbunden ist.

Elektrokardiograph

Für die erforderlichen Kurven eignete sich der Elektrokardiograph 3-Kanal Cardioscript CS 3100 der Firma Schwarzer hervorragend, da er einmal nach einem schnellen automatischen Ablaufschema ein qualitativ gutes EKG herstellen kann, zum anderen alle Möglichkeiten der Registrierung von Pulsoszillogrammen und der Ultraschall-Doppler-Signale hat. Es lassen sich mit diesem Gerät - im Gegensatz zu anderen Elektrokardiographen - eine Papiervorschub von 0,5 mm/sec erzielen, der für die Darstellung der Spindeloszillogramme erforderlich ist.

Ultraschall-Doppler-Sonographen

- a) Für die Druckmessungen an den peripheren Gefäßen eignen sich in der Regel alle handelsüblichen Geräte. Hier kam ein Gerät der Fa. Parks mit einer Frequenz von 9 MHz und einem Kopfhöreranschluß zur Anwendung, das ein sehr gutes Auffinden der Arterien und eine gute Wiedergabe der Strömungssignale vermittelt. Der Delalande-Doppler ist mit der Frequenz von 4 MHz hierfür weniger geeignet.
- b) Die Frequenz von 4 MHz ist jedoch wegen der großen Eindringtiefe der Schallwellen für die Beurteilung der A. carotis und ihrer Äste besonders günstig. Geräte mit einer höheren Ultraschall-Frequenz sind wegen der geringeren Eindringtiefe klar unterlegen. Aus diesem Grunde wurde für das Vorhaben der Doppler-Flowmeter der Firma Delalande DUD 400 mit eingebautem Lautsprecher gewählt. Über einen Registrieranschluß ist dieses Gerät ebenso mit dem Elektrokardiographen verbunden und kann somit die akustisch aufgefundenen Signale aufzeichnen.

Statistische Berechnungen

Sämtliche statistischen Berechnungen wurden in Kooperation mit Herrn Dr. M.A. Schreiber und Herrn Dr. P. Dirschedl vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (ISB) (Vorstand: Prof. Dr. K. Überla) am Klinikum Großhadern und mit Herrn Dr. Jörn vom Leibniz Rechenzentrum der Universität München durchgeführt. Neben der Basisstatistik mit Berechnungen der Häufigkeiten, Mittelwerten, t-Tests, Chi-Quadrat-Analysen, linearen Korrelationen wurden Univarianz- und Multivarianzanalysen erstellt.

Multiples logistisches Modell

Da keine modelltheoretische Formulierung aus sachlogischer Sicht vorlag, bot sich der Fragestellung, d.h. dichotome Zielgröße (z.B. schweres Herz-Kreislauf-Ereignis (HKE) innerhalb von fünf Jahren: ja/nein) und sowohl kontinuierlichen (Alter, Blutdruck etc.) als auch diskreten potentiellen Einflußvariablen (Geschlecht, Raucherstatus etc.) das bewährte multiple logistische Modell als Methode der Wahl an (12,51). Dieses Modell gestattet, den gemeinsamen, d.h. gleichzeitigen und daher adjustierten Einfluß von mehreren Variablen x_i, x_j (inklusive von Wechselwirkungen der Art x_i, x_j) auf ein dichotomes Zielereignis zu schätzen.

Für die folgenden Berechnungen sind einige Formulierungen wichtig:

Das Modell schätzt bei dieser Anwendung die Wahrscheinlichkeit pr (HKE/X), d.h. die individuelle Wahrscheinlichkeit (unter Beobachtung der Merkmale $x_i, \dots$) innerhalb von fünf Jahren ein schweres HK-Ereignis zu entwickeln durch

$$P_x = \text{pr} (\text{HKE}/X) = 1/(1 + \exp (\alpha + \beta_1 x_1)^{-1}).$$

Der Ausdruck $R_x = \exp (\alpha + \beta_1 x_1)$ heißt auch "Risiko" des Falles mit den Merkmalen x_i .

Die eigentlichen Modellparameter α und β , d.h. speziell die Gewichte der Merkmale x_i sind dabei durch einen aufwendigen numerischen Prozeß zu berechnen. Als Schätzer sind die Koeffizienten β_i natürlich auch mit einer Standardabweichung, genannt $s(\beta_i)$ behaftet. Nach Theorie sind die β_i normalverteilt; über die standardisierten Koeffizienten $t := \beta_i / s(\beta_i)$ erhält man also einen Test auf Signifikanz der β_i : ein signifikantes β_i bedeutet dann einen auffälligen Einfluß der entsprechenden Variable x_i auf das Zielereignis.

Alle nachfolgenden Berechnungen wurden mit dem Programm BMDP-LR (Dixon et al., 13) ausgeführt.

In unserem Fall gestattet das Modell folgende Aussagen:

- a) Über P_x kann man Raten schätzen, d.h. $p_x = 0.078$ heißt, man erwartet 78 Fälle von schweren Herz-Kreislauf-Ereignissen (in obigem Sinn) auf 1000 beobachtete Fälle, in fünf Jahren.
- b) Sehr viel interessanter als die Ratenberechnung unter a) ist jedoch die Schätzung des relativen Risikos RR. Ein Proband mit $x_i = 60$ (Jahre alt) habe etwa das oben definierte "Risiko" $R_{60} = \exp (\alpha + \beta_1 x_1) = \exp (\alpha + 60\beta_1)$. Ein anderer Proband ist erst 40 Jahre alt. Sein Risiko ist also $R_{40} = \exp (\alpha + 40\beta_1)$; das relative Risiko (das Zielereignis HKE zu

entwickeln) wäre daher

$$RR_{60/40} = \frac{R_{60}}{R_{40}} = \frac{\exp(\alpha + 60 \beta_1)}{\exp(\alpha + 40 \beta_1)} = \exp[\beta_1(60-40)] = \exp(20 \beta_1)$$

Das bedeutet: Falls beide Probanden in allen Merkmalen außer ihrem Alter übereinstimmen, so berechnet sich ihre relatives Risiko für ein HKE einfach über die durch β_1 gewichtete Altersdifferenzen (potenziert durch exp).

c) Finden wir also eine "gute" Anpassung des logistischen Modells, so haben wir sofort via $RR_{x/x'}$, einen Vergleich von relativen Risiken von Probanden mit den Merkmalen x gegenüber Probanden mit anderen Merkmalen, etwa x' .

Berechnung der relativen Risiken

Das relative Risiko (RR) errechnet sich nach der Formel $RR = e^{\beta \times \Delta \text{Wert}}$ 1 und 2, wobei β der logistische Koeffizient ist. Einige Beispiele sind in den Tabellen 14 und 15 dargestellt. Aus den Zahlen des relativen Risikos wird die Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren klar. Eine Verdopplung des relativen Risikos findet sich beispielsweise bei einem 60-jährigen gegenüber einem 50-jährigen. Ein systolischer Blutdruck von 200 mmHg bedeutet ein 2-fach höheres Risiko im Vergleich zu einem Wert von 140 mmHg. Gering nimmt vergleichsweise das relative Risiko mit dem Anstieg der Serumtriglyceride zu, doch ist es bei Werten von 260 mg/dl bereits um 30 % gegenüber Standardwerten von 170 mg/dl gesteigert. (Zur Diskussion s.a. Risikofaktor Hypertriglyceridämie)

Diskriminanzanalysen

Dabei kam das Statistical Package for Social Sciences (SPSS-MANOVA) zur Anwendung (9). Nur Patienten mit komplettem Satz an Variablen konnten in die Analyse aufgenommen werden. Um den dominierenden Einfluß von Lebensalter auf die anderen Variablen zu eliminieren, wurde Alter als Covariable behandelt, d.h. sein Einfluß auf die Ergebnisse wurde durch eine lineare Regression abgezogen. Als Signifikanztest wurde Hotelling's Trace Criterion gewählt, dessen Robustheit für die vorliegenden Verteilungen nachgewiesen wurde (16). Der standardisierte Diskriminanzkoeffizient determinierte die Variablen (Risikofaktoren), die am besten die zu vergleichenden Gruppen trennen konnten.

Datenerfassung

Der in der Anlage vorgestellte Untersuchungsbogen kam bei allen Personen zur Anwendung. Die Codierung der Untersuchungsbögen wurde nach Abschluß der Untersuchungen durchgeführt. Alle Codierungen wurden auf Lochkarten transformiert und geprüft. Die Rechenarbeiten wurden erst nach Erstellung einer Datenbank mit mehrfachen Plausibilitätsprüfungen begonnen.

ERGEBNISSE

Schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen (5-Jahre-follow-up)

Inzidenz

Bei den im Jahre 1976 erfaßten 615 ambulanten Diabetikern wurde 1981 eine Nachuntersuchung (follow-up) durchgeführt. Nach 5 Jahren konnten von 542 Diabetikern (88,1 %) Informationen erhalten werden (s. Abbildung 1). Trotz vielfacher Anstrengungen konnte zu den restlichen 73 Personen kein Kontakt aufgenommen werden, in erster Linie wegen Wohnungs- und Hausarztwechsel. Während der Beobachtungszeit starben 68 Patienten, wobei bei 46 Diabetikern ein Herz-Kreislauf-Tod festgestellt wurde. 10 Patienten starben durch andere Todesursachen (Unfälle, maligne Tumoren, Infektionen), und bei 12 Diabetikern konnte eine Todesbescheinigung nicht erhalten werden. Darüber hinaus erlitten 15 Personen einen Schlaganfall mit bleibenden neurologischen Anfällen (Apoplex), 12 Diabetiker eine ischämische Fußläsion (Gangrän) und weitere 38 Patienten wiesen EKG-Veränderungen auf, die als hinweisend auf eine schwere koronare Herzkrankheit oder Herzinfarkt interpretiert wurden (Minnesota-Code I₁, V₁, VII₁). Zusammenfassend erlitten 111 Patienten (20,9 %) eine schwere Herz-Kreislauf-Komplikation gegenüber 409 Diabetikern ohne diese Endpunkte oder Tod. Die Aufteilung der Patienten nach Geschlecht und Beginn des Diabetes ist in Tabelle 2 und 3 dargestellt. Frauen erlitten die genannten Gefäßkomplikationen so häufig wie Männer, wobei diese Komplikationen vor allem in der Gruppe mit Diabetesbeginn nach dem 40. Lebensjahr vertreten waren.

Risikofaktoren/Risikoindikatoren bei der Erstuntersuchung (Baseline Characteristics)

Univarianzanalysen

In den Tabellen 4 und 5 wurde eine Gegenüberstellung der Diabetiker mit und ohne Gefäßkomplikationen gemacht. Der p-Wert bezieht sich auf die altersangepasste Univarianzanalyse. (Um den dominierenden Einfluß des Lebensalters auf die Variablen zu eliminieren, wurde die Variable "Alter" als Covariable behandelt). Dabei war bei den Männern mit Endpunkten lediglich der systolische Blutdruck hochsignifikant höher. Bei den Frauen waren darüber hinaus die Diabetesdauer und die Serumlipide signifikant höher. In einem weiteren Ansatz zur Altersanpassung wurde die Altersgruppe 50 - 69 Jahre, in der sich die Mehrzahl der Diabetiker befand, gesondert betrachtet (Tabelle 6). Wiederum erwiesen sich systolischer Blutdruck und Serumtriglyceride als hochsignifikant höher bei Patienten mit Endpunkten gegenüber Diabetikern ohne schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen.

Korrelation von Blutdruck zu den übrigen kontinuierlichen Variablen

Die Korrelationskoeffizienten zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck und den übrigen Variablen sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Anzahl der Vergleiche. Bei der Vielzahl der Korrelationspaare wird von epidemiologischer Seite eine Angabe zur Signifikanz, die bereits bei sehr kleinen r-Werten rechnerisch besteht, als wenig aussagekräftig angesehen, und wurde deshalb fortgelassen. Lediglich die Korrelationen zwischen systolischem Blutdruck und Lebensalter, prozentualem Idealgewicht und diastolischem Blutdruck können als hochsignifikant ($p < 0,001$) bezeichnet werden.

Vergleich der Variablen von Vor- und Nachuntersuchung

Obgleich epidemiologische Untersuchungen gezeigt haben, daß die im Rahmen von Screening-Untersuchungen erfaßten Risikofaktoren einen hohen Aussagewert für künftige Herz-Kreislauf-Komplikationen besitzen, wurde immer wieder die Frage nach der Repräsentativität der "Gelegenheitswerte", etwa des Blutdrucks, für die betroffenen Personen gestellt. Aus diesem Grunde wurde eine Gegenüberstellung der kontinuierlichen Variablen von Vor- und Nachuntersuchung durchgeführt. Dabei wurden die Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der Differenzen aus Vor- und Nachuntersuchung betrachtet (Tabelle 8). Bei fehlendem Unterschied der Werte an Vor- und Nachuntersuchung enthält das 95 % Konfidenzintervall die Zahl 0,0.

Die Ergebnisse zeigen, daß bei den 402 nachuntersuchten Diabetikern keine signifikanten Unterschiede für die Variablen "systolischer Blutdruck" und "Blutglucose" bei Vor- und Nachuntersuchung auftraten. Während ein geringer Rückgang der Mittelwerte von diastolischem Blutdruck und prozentualem Idealgewicht gefunden wurde, konnte für die Serumlipide "Gesamtcholesterin" und "Triglyceride" ein Anstieg beobachtet werden. Trotz dieser meist kleinen Unterschiede können die Werte aus der Voruntersuchung (baseline characteristics) durchaus als repräsentativ gelten.

Multiple logistische Analyse der Variablen der Erstuntersuchung für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen

Analyse des Gesamtkollektivs

Diese Methode berechnet die maximale Wahrscheinlichkeit und qualitative bzw. quantitative Variable können berücksichtigt werden. Für diese Multivarianzanalyse war ein kompletter Satz an Variablen erforderlich, weshalb von den verbliebenen 520 Patienten weitere 49 Patienten wegen einzelner fehlender Werte, meistens Serumlipide, ausgeschlossen werden mußten. Es verblieben somit 209 Männer und 262 Frauen für die Berechnungen.

Die Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der multiplen logistischen Analyse für alle Variablen der Erstuntersuchung (baseline characteristics) für diabetische Männer und Frauen.

Bei dieser ersten Übersichtsbetrachtung erwiesen sich die vier Variablen "Lebensalter", "Serumtriglyceride", "Systolischer Blutdruck" und "Diabetesdauer" als signifikante Faktoren für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen, während die übrigen Variablen die Prädiktion nicht verbessern konnten, d.h. in dem Untersuchungsgut keine Risikofaktoren darstellten.

Analyse für Männer und Frauen, sowie Patienten mit Diabetesbeginn nach dem 40. Lebensjahr

In dieser weiterführenden Analyse wurde das Diabetikerkollektiv nach Männern und Frauen unterteilt. Da in der Diabetologie eine Unterteilung der Diabetiker in Typ-I- und Typ-II-Patienten von großem Interesse ist, wurden Diabetiker mit Krankheitsbeginn nach dem 40. Lebensjahr gesondert betrachtet, in der Annahme, daß damit die Typ-II-Diabetiker - allerdings mit Vorbehalt - charakterisiert sind. Ein t-Wert (logistischer Koeffizient β geteilt durch Stan-

dardirrtum) von 1,96 ist signifikant ($p < 0,05$). Negative Koeffizienten bedeuten eine inverse Beziehung in dem Set der signifikanten Variablen. Wegen schiefer Verteilung mußten einige der kontinuierlichen Variablen logarithmiert werden.

Bei den Männern (Tabelle 10) erwiesen sich Alter, systolischer Blutdruck und Diabetesdauer (ln) als signifikante Prädiktoren, während alle übrigen Variablen (Cholesterin, Triglyceride, Glucose, diastolischer Blutdruck, proz. Idealgewicht, Rauchen, Diabetestherapie) es nicht waren. Zusätzlich zu den erwähnten drei Risikofaktoren wurde eine signifikante Interaktion zwischen Alter und Diabetesdauer gefunden. Dies scheint vor allem bei den Typ-I-Diabetikern der Fall zu sein, da bei Patienten mit Diabetesbeginn nach dem 40. Lebensjahr diese Beziehung nicht bestand. Für männliche Typ-II-Diabetiker war nur der systolische Blutdruck ein signifikanter Prädiktor für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen.

Bei den weiblichen Diabetikern waren die Ergebnisse viel komplexer (Tabelle 11). Mehrere Interaktionen der Variablen stellten sich als signifikant heraus. Jedoch erwies sich der systolische Blutdruck wiederum als ein wichtiger Prädiktor für die Gefäßendpunkte. Ein Beispiel für die bestehenden Interaktionen zeigen die Abbildungen 2a und 2b. Das relative Risiko für eine schwere Herz-Kreislauf-Komplikation steigt mit zunehmendem Alter und Diabetesdauer bei einem systolischen Blutdruck von 120 mmHg (Abb. 2a). In einem Set mit einem systolischen Blutdruck von 180 mmHg ist kein Anstieg des relativen Risikos mit zunehmender Diabetesdauer nachweisbar (Abb. 2b). Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung des Risikofaktors Hypertonie.

5-Jahres-Mortalität

Häufigkeiten

Von den ursprünglichen 615 ambulanten Diabetikern konnten nach 5 Jahren Informationen von 542 Patienten erhalten werden. 68 Diabetiker waren in dem 5-Jahres-Zeitraum verstorben, u.z. 46 an einer Herz-Kreislauf-Krankheit (HKK), 10 an einer eindeutigen Nicht-HKK, und von 12 konnte aus unterschiedlichen Gründen keine Todesursache ermittelt werden. Die Abbildung 3 zeigt die prozentuale Häufigkeit der Todesfälle in den Altersklassen. Erwartungsgemäß findet sich eine Zunahme der Mortalität im höheren Lebensalter.

Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Tod

Univariate Analyse

Die Tabelle 12 a-c zeigen die Mittelwerte der Risikofaktoren/Risikoindikatoren in den 3 Gruppen "Lebende", "alle Toten", "HKK-Tote". Neben dem höheren Lebensalter wiesen die HKK-Toten eine signifikant höhere Diabetesdauer, einen eindeutig höheren systolischen Blutdruck und eine höhere Prävalenz an arterieller Verschlusskrankheit der Extremitäten bei den Erstuntersuchungen auf. Die Serumlipide zeigten einen Trend zu höheren Werten bei den HKK-Toten.

Multiple Regressionsanalyse

In dieser Gegenüberstellung von HKK-Toten zu den nach 5 Jahren noch lebenden Diabetikern erwiesen sich beide Gruppen als hochsignifikant unterschiedlich (Hotellings: $p < 0,0001$). Die wich-

tigsten trennenden Faktoren waren Diabetesdauer, systolischer Blutdruck, Lebensalter und Serumtriglyceride (Tabelle 13). Die Ergebnisse der multiplen logistischen Analyse für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen konnten somit auch für die Herz-Kreislauf-Toten bestätigt werden. Die Identifizierung eines Diabetikers mit der Risikofaktorenkonstellation einer Hypertonie und Hypertriglyceridämie dürfte deshalb von großer präventiv-medizinischer Bedeutung sein.

DISKUSSION

Bisherige Studien über Herz-Kreislauf-Krankheiten bei Diabetikern

Aus zahlreichen klinischen und epidemiologischen Untersuchungen (7,21,40,55), Todesursachenstatistiken (15,33,36) und Autopsiestudien (4,22,34,45) geht klar hervor, daß Diabetiker häufiger und früher arteriosklerotische Gefäßveränderungen entwickeln als Nichtdiabetiker. Sie sind bei weitem für die höhere Morbidität und Mortalität der Diabetiker verantwortlich. In einer Beobachtungsreihe von 1555 Autopsien fanden sich schwere vaskuläre Schäden bei 49,3 % der Diabetiker gegenüber 24,5 % der Nichtdiabetiker (3). In allen Studien liegen die koronaren Herzerkrankungen an erster Stelle der Todesursachen. Wenn auch die älteren, nichtinsulinpflichtigen Typ-II-Diabetiker vorwiegend davon betroffen sind, so liegt der Herzinfarkt auch beim Diabetiker vor dem 50. Lebensjahr an erster Stelle der Todesursachen (37,52). In der prospektiven Framingham-Studie mit einer Beobachtungszeit von über 20 Jahren wiesen Diabetiker eine 2 - 3 fach höhere Inzidenz an koronarer Herzerkrankung auf als Nichtdiabetiker (32). Frauen mit Diabetes mellitus haben eine nahezu gleich hohe Prävalenz an koronarer Herzerkrankung wie diabetische Männer, während nichtdiabetische Frauen beträchtlich weniger davon betroffen sind (32). In einer

repräsentativen Autopsiestudie fand Goldenberg und Mitarbeiter einen Myokardinfarkt bei 56 % der Männer und 43,9 % der Frauen mit Diabetes, im Gegensatz zu 23,3 % der Männer und 13,8 % der Frauen ohne bekannten Diabetes (22).

Seit langem ist die Anfälligkeit des Diabetikers für Claudicatio intermittens und ischämische Fuggangrën bekannt. Nach der Framingham-Studie sind die Zahlen für Claudicatio intermittens bei Diabetikern 3 - 5 fach höher als bei Nichtdiabetikern (32). Das Gangränrisiko ist für diabetische Frauen nach dem 40. Lebensjahr sogar 71mal höher als bei Nichtdiabetikerinnen (4).

Die Angaben über eine größere Häufigkeit an zerebrovaskulären Erkrankungen unter den Diabetikern sind weniger überzeugend, obgleich die Daten diesen Zusammenhang vermuten lassen (3,11,17,38). Autopsiestudien zeigten eine vorzeitige und ausgeprägtere Atherosklerose der Zerebralarterien der Diabetiker (1,17,25). Offenbar besteht eine Beziehung zwischen Diabetes und zerebralen Infarkten, nicht jedoch zu Hämorrhagien (1). Obgleich Hirninfarkte in der Regel in einem höheren Alter auftreten als die klinischen Manifestationen der koronaren Herzerkrankung, sind sie doch wichtige Ursache für Siechtum und letztlich Tod. Für die Entstehung der vorzeitigen Arteriosklerose beim Diabetiker werden heute bestimmte Merkmale verantwortlich gemacht: Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen, Hyperglykämie, inadäquat hohe Insulinsekretion und erhöhte Blutkoagulabilität sind die am meisten verdächtigten Risikofaktoren (20,28,41).

Risikofaktor Hypertonie

Diabetiker leiden häufiger unter erhöhten Blutdruckwerten als Nichtdiabetiker (Übersichten bei 8,14,29,30,43,44). In der Schwabinger Studie wiesen 50,4 % von über 600 ambulanten Diabetikern erhöhte Blutdruckwerte auf (> 160/95 mmHg). Damit war die Hypertonie der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor bei diesen Pa-

tienten (29). Vor dem 50. Lebensjahr wurde eine diastolische Hypertonie häufiger gefunden; im höheren Lebensalter dominierte die isolierte systolische Hypertonie.

Zahlreiche Studien haben eine signifikante positive Assoziation zwischen dem systolischen Blutdruck und der koronaren Herzkrankheit, zerebrovaskulären Komplikationen und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetikern und in der Allgemeinbevölkerung nachweisen können. Eine eindrucksvolle Bestätigung dieser Zusammenhänge konnte in der longitudinalen Analyse dieser Studie gezeigt werden. Bei der Nachuntersuchung erwies sich der systolische Blutdruck als der wichtigste Prädiktor für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Im Vergleich zu dem Standardrisiko bei einem systolischen Blutdruck von 153 mmHg, erhöhte sich das relative Risiko bei einem Blutdruckwert von 200 mmHg auf 1,76, d.h. um 76 % (Tabelle 14). Obgleich in der Studie die Daten von antihypertensiver Medikation, Dosis, Compliance, Änderungen in der Stoffwechseleinstellung, Gewicht und Diabetestherapie während der gesamten 5 Beobachtungsjahre nicht exakt dokumentiert werden konnte, so zeigte sich eine hohe Korrelation der Werte aus Vor- und Nachuntersuchung. Es erscheint deshalb gerechtfertigt, Schlussfolgerungen aus den Daten der Erstuntersuchung zu ziehen. Zwischen den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten besteht eine hochsignifikante Korrelation. Jedoch erwies sich der systolische Blutdruck als ein deutlich besserer Prädiktor für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen als der diastolische Blutdruck. Die Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Diabetikern mit Herz-Kreislauf-Komplikationen (Tabellen 4,5) lagen deutlich über den WHO-Kriterien (> 160 mmHg) im Gegensatz zu den diastolischen (< 95 mmHg), d.h., daß bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten mit Gefäßkomplikationen eine isolierte systolische Hypertonie bei der Erstuntersuchung vorlag. Die vorherrschende Meinung, daß eine isolierte systolische Hypertonie harmlos sei und nicht zu behandeln sei, muß deshalb in Frage gestellt werden (10,18,45,46). Von einem pathophysiologi-

schen Blickpunkt ist es auch schwer verständlich, warum der sehr viel höhere systolische Blutdruck - wenn auch in der Dauer kürzer - ein geringeres Verletzungspotential auf die Arterienintima haben sollte als der deutlich niedrigere diastolische Druck. Umso befremdlicher erscheinen deshalb jüngste Empfehlungen eines Expertenkomitees der WHO, das zwar genaue Anweisungen für die Messung des systolischen Blutdrucks gibt, die Hypertonie jedoch lediglich nach diastolischen Werten klassifiziert (2).

Die Ergebnisse der Schwabinger Studie deuten darauf hin, daß ein erhöhter systolischer Blutdruck einen ernstzunehmenden Risikofaktor für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen darstellt, bei Typ I- und Typ II-Diabetikern ohne Unterschied. Das Risiko einer isolierten systolischen Hypertonie erscheint bislang erheblich unterschätzt worden zu sein (48).

Risikofaktor Hypertriglyceridämie

Erhöhte Serumlipide gelten seit langem als Risikofaktoren für die Atherosklerose, und Fettstoffwechselstörungen werden bei Diabetikern häufig beobachtet. Es findet sich in der Literatur eine Reihe von Berichten, die beim Diabetiker eine engere Assoziation der Atherosklerose mit der Hypertriglyceridämie als mit der Hypercholesterinämie fanden, und namhafte Lipidforscher erkannten den erhöhten Triglyceridwerten beim Diabetiker ein unabhängiges Risiko zu (5,47). Die Ergebnisse der Schwabinger Studie stützten diese Annahme. Im Gegensatz zu den Cholesterinwerten stellte die Hypertriglyceridämie einen von den anderen untersuchten Risikofaktoren unabhängigen Risikoindikator für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen dar (Tabellen 9 und 11). Das relative Risiko für schwere vaskuläre Komplikationen nahm mit der Höhe der Triglyceridspiegel deutlich zu (Tabelle 15). Im Vergleich zu einem Standardrisiko bei Serumtriglyceridwerten von 150 mg/dl stieg das relative Risiko bei Werten von 250 mg/dl auf 1,29 an, d.h. um 29 %. Die kürzlich vom

amerikanischen NIH gemachte Empfehlung, daß keine Änderung der Lebensgewohnheiten erforderlich ist, solange die Triglyceridpiegel unter 250 mg/dl liegen, sollte aufgrund dieser Ergebnisse kritisch kommentiert werden (39).

In den letzten Jahren wurde um den Risikofaktor "Hypertriglyceridämie" eine recht heftige Diskussion geführt (26). Hulley et al. glauben, daß die Aussagekraft der Triglyceridwerte in einigen epidemiologischen Studien nur deshalb bestand, weil HDL-Cholesterin in der Multivariantenanalyse nicht berücksichtigt wurde (27). Andererseits ist die bekannte negative Korrelation zwischen Serum-Triglyceriden und HDL-Cholesterin nicht besonders hoch. In der Follow-up Untersuchung der Schwabinger Studie betrug der Korrelationskoeffizient bei 746 untersuchten Personen lediglich -0,421 (Tabelle 1). Deshalb kann nicht regelhaft bei hohen Triglyceridwerten mit einem niedrigen HDL-Cholesterin und umgekehrt gerechnet werden. Darüber hinaus ist die Aussagekraft von HDL-Cholesterin aufgrund neuerer Untersuchungen unsicher (35). Kürzliche Ergebnisse aus der Lipidforschung zeigen, daß die der Hypertriglyceridämie zugrundeliegende Erhöhung von Chylomikronen und VLDL, insbesondere die remnant-haltigen Fraktionen atherogen sein können (23,42,54) und Serumtriglyceriden und damit auch der Anerkennung des Risikofaktors Hypertriglyceridämie eine pathophysiologische Grundlage gegeben. Es steht außer Zweifel, daß erhöhte Serumlipide, insbesondere die Hypertriglyceridämie, ein Charakteristikum einer unzureichenden Blutzuckereinstellung beim Diabetiker ist. Selbst wenn in den statistischen Prüfverfahren die stark schwankenden Blutglucosewerte sich nicht als signifikante Risikofaktoren herauskristallisieren, so ist indirekt an den Triglyceridwerten die schlechte Stoffwechseleinstellung als bedeutendes Risiko abzuleiten und entsprechend zu behandeln.

Die arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten (AVK)- ein
hohes Mortalitätsrisiko für Diabetiker

Eines der eindrucksvollsten Ergebnisse der Studie war der hohe Prozentsatz der AVK bei den im Zeitraum von 5 Jahren an Herz-Kreislauf-Krankheiten verstorbenen Diabetikern (Tab. 12c). 67,4 % der "Herz-Kreislauf-Toten" wiesen bei der Erstuntersuchung eine AVK auf, überwiegend im Stadium I nach Fontaine, im Gegensatz zu 12,7 % der noch lebenden Diabetiker. Das relative Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Krankheit zu sterben, war bei Bestehen einer AVK in der Altersklasse 60 - 79 Jahre ca. 5 fach größer als bei den Diabetikern ohne nachweisbare periphere Durchblutungsstörungen. Diese Ergebnisse unterstreichen den großen Wert einer mit einfachen Methoden (Ultraschall-Doppler-Verfahren, Oszillographie mit Belastung) durchgeführten angiologischen Untersuchung nicht nur als Screeningmethode für eine AVK, sondern auch als Risikofaktor für kardiovaskulären Tod.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen von präventiv-medizinischen Bemühungen für Diabetiker wurden in der III. Medizinischen Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert) des Akademischen Lehrkrankenhauses München-Schwabing Vorsorgeuntersuchungen und Verlaufsbeobachtungen an einem großen Patientenkollektiv durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Follow-up-Untersuchung einer longitudinalen Studie an nicht-ausgewählten Diabetikern, fünf Jahre nach der Erstuntersuchung.

Alle Untersuchungen am Patienten wurden nach den Richtlinien von epidemiologischen Studien mit nicht-invasiven Methoden durchgeführt. Dabei kamen neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung vor allem die Ultraschall-Doppler-Verfahren und die Oszillographie zur Anwendung.

Von den 1976 in die Studie aufgenommenen 615 Diabetikern konnten Informationen von 542 nach 5 Jahren erhalten werden. Dabei erlitten 111 Diabetiker schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen gegenüber 409 ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei 22 Patienten lag eine nicht kardiovaskuläre Todesursache vor oder entsprechende Informationen konnten nicht beigebracht werden. Einen kardiovaskulären Tod erlitten 46 Diabetiker (20 Männer, 26 Frauen), 17 Patienten überlebten einen apoplektischen Insult mit Residualpareesen. Einen Herzinfarkt wurde bei 46 Diabetikern angenommen, und 12 Patienten wiesen eine ischämische Fußgangrän auf oder waren deshalb amputiert worden. Einige Diabetiker wiesen schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen in verschiedenen Gefäßregionen auf.

Einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen gab es nicht. Neben dem Lebensalter erwies sich der systolische Blutdruck als der wichtigste Prädiktor für das Auftreten der Frühformen einer AVK. Die vorherrschende Meinung, daß eine isolierte systolische Hypertonie zu vernachlässigen sei und deshalb nicht behandelt zu werden brauche, wird in Frage gestellt. Die Ergebnisse der Untersuchungen deuten übereinstimmend darauf hin, daß erhöhte systolische Blutdruckwerte zumindest für Diabetiker einen schwerwiegenden kardiovaskulären Risikofaktor darstellen könnten, der bisher erheblich unterschätzt wurde.

Als weiterer wichtiger Prädiktor konnten die Serumtriglyceride gefunden werden. So ist bereits bei Serumtriglyceridwerten, die von namhaften Institutionen, wie dem amerikanischen NIH, noch als

unbedenklich bezeichnet werden (250 mg/dl), das relative Risiko für eine AVK bei Diabetikern um fast ein Drittel höher als das Standardrisiko.

Als ein Prädiktor von besonderer Bedeutung erwies sich die arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten (AVK). Im Gegensatz zu 12,7 % der Überlebenden wiesen 67,4 % der an Herz-Kreislauf-Erkrankungen Verstorbenen eine meist asymptomatische AVK auf. Die mit einfachen Mitteln feststellbare AVK der Extremitäten gibt deshalb nicht nur über die Durchblutungssituation der Extremitäten Auskunft, sondern letztlich auch über die gesamte Herz-Kreislauf-Situation und die zugrundeliegende Arteriosklerose, die ja ein generalisierter Prozeß ist. Das relative Risiko, an einem Herz-Kreislauf-Tod zu sterben, ist also für einen Diabetiker mit AVK um ein vielfaches höher als bei Diabetikern ohne nachweisbare Durchblutungsstörungen.

Abschließend soll festgestellt werden, daß schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen sich beim Diabetiker nicht schicksalhaft entwickeln müssen, sondern daß es durchaus präventive Ansatzpunkte und auch intervenierende Therapien gibt, diese schwerwiegende Komplikation zu mildern und zeitlich hinauszuschieben.

LITERATUR

1. Alex, M., Baron, E.K., Blumenthal, H.T.: An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* 35 (1962) 663
2. Anon: Guidelines for the treatment of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Bull. WHO* 61 (1983) 53-56
3. Bell, E.T.: A post-mortem study of vascular disease in diabetes. *A.M.A.Arch. Path.* 53 (1962) 444
4. Bell, E.T.: Atherosclerotic gangrene of the lower extremities in diabetic and nondiabetic persons. *Amer. J. Clin. Path.* 28 (1957) 27
5. Biermann, E.L.: Atherosclerosis and lipoproteins in diabetes mellitus. *Diabetes* 28 (1979) 580-585
6. Blackburn, A., Keys, A., Simonson, E., Rantaharju, P., Punsear, S.: The electrocardiogram in population studies. A classification system. *Circulation* 21 (1960) 1160-1175
7. Bradley, R.F.: Cardiovascular disease. In: *Joslin's Diabetes mellitus*. 7th ed., ed. by Marble, A., White, P., Bradley, R.F., Krall, L.P. Lea & Febiger, Philadelphia 1971, p. 415
8. Christlieb, A.R.: The hypertension of diabetes. *Diabetes Care* 5 (1982) 50
9. Cohen, E., Burns, P.: *SPSS-MANOVA-Multivariate Analysis of Variance and Covariance*. Evanston III., Northwestern-University, Vogelback Computing Centre, 1977, pp 38-61
10. Colandrea, M.A., Friedman, G.D., Nichaman, M.Z., Lynd, C.N.: Systolic hypertension in the elderly: an epidemiologic assessment. *Circulation* 41 (1970) 239
11. Conant, R., Perkins, J.A., Ainley, A.B.: Stroke morbidity, mortality and rehabilitative potential. *J. chron. Dis.* 18 (1965) 397
12. Cox, D.R.: *Analysis of binary data*, Methuen, London 1970

13. Dixon, W.J., Brown, M.B.: BMDP Statistical Software 1981
University of California Press, Berkeley 1981
14. Drury, P.L.: Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia* 24 (1983) 1
15. Entmacher, P.S., Root, H.F., Marks, H.H.: Longevity of diabetics in recent years. *Diabetes* 13 (1964) 373
16. Everitt, B.S.: A Monte Carlo investigation of the robustness of Hotelling's one- and two-sample T^2 tests. *J. Am. Statist. Assoc.* 74 (1979) 48-51
17. Flora, G.C., Baker, A.B., Loewensow, R.B., Klassen, A.C.: A comparative study of cerebral atherosclerosis in males and females. *Circulation* 38 (1968) 859
18. Forette, F., de la Fuente, X., Golmard, J.L., Henry, J.F., Hervy, M.P.: The prognostic significance of isolated systolic hypertension in the elderly: results of a ten year longitudinal survey. *Clin. Exp. Hypertension* A4: 1177, 1982
19. Fuller, J.H., Shipley, M.J., Rose, G., Jarrett, R.J., Keen, H.: Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance: The Whitehall Study. *Lancet* 1980//, 1373
20. Ganda, O.M.: Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes* 29 (1980) 931-942
21. Garcia, M.J., McNamara, P.M., Gordon, T., Kannel, W.B.: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 23 (1974) 105-111
22. Goldenberg, S., Alex, M., Blumenthal, H.T.: Sequelae of atherosclerosis of the aorta and coronary arteries. A statistical study in diabetes mellitus. *Diabetes* 7 (1958) 98
23. Goldstein, J.L., Ho, Y.K., Brown, M.S., Innerarity, T.L., Mahley, R.W.: Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake of β -VLDL. *J. Biol. Chem.* 255 (1980) 1839

24. Grüntzig, A., Schlumpf, M., Bollinger, A.: Direkt und indirekt gemessener Druckgradient bei Stenosen der Becken- und Oberschenkelarterien. In: Kriessmann, A., Bollinger, A.: Ultraschall-Doppler-Diagnostik in der Angiologie. Thieme, Stuttgart 1978, S. 44-47
25. Grunnet, M.L.: Cerebrovascular disease: Diabetes and cerebral atherosclerosis. *Neurology* 13 (1963) 486
26. Heyden, S.: Präventive Kardiologie. (1981) Studienreihe Boehringer Mannheim, pp 101-108
27. Hulley, S.B., Rosenman, R.H. et al: Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglycerides and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 302 (1980) 1383-1389
28. Janka, H.U.: Pathogenetische Faktoren für die Atherosklerose des Diabetikers. *Akt. Endokr. Stoffw.* 4 (1983) 9-15
29. Janka, H.U., Standl, E., Bloss, G., Oberparleiter, F., Mehnert, H.: Zur Epidemiologie der Hypertonie bei Diabetikern. *Dtsch. med. Wschr.* 103 (1978) 1549
30. Jarrett, R.J., Keen, H., Chakrabarti, R.: Diabetes, hyperglycaemia and arterial disease. In: Keen, H., Jarrett, J., (eds.) *Complications of diabetes*, 2nd edn. Edward Arnold, London, pp.179-204
31. Jarrett, R.J., MacCartney, P., Keen, H.: The Bedford Survey: ten year mortality in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 22 (1982) 79
32. Kannel, W.B., McGee, D.L.: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 2 (1979) 120
33. Kessler, I.I.: Mortality experience of diabetic patients. A twenty-six year follow-up study. *Amer. J. Med.* 51 (1971) 715
34. LeCompte, P.M.: Vascular lesions in diabetes mellitus. *J. chron. Dis.* 2 (1955) 178-219

35. Lees, R.S., Lees, A.M.: High-density lipoprotein and the risk of atherosclerosis. *New Engl. J. Med.* 306 (1982) 1546-1547
36. Marks, H.H.: Longevity and mortality of diabetics. *Amer. J. publ. Hlth* 55 (1965) 416
37. Marks, H.H., Krall, L.P.: Onset, course, prognosis and mortality in diabetes mellitus. In: *Joslin's Diabetes mellitus*, ed. by Marble, A., P. White, R.F. Bradley, L.P. Krall, Lea & Febiger, Philadelphia 1971 (S. 209)
38. Najenson, T., Mendelson, L., Selibiansky, H., Don, R., Sandbank, U.: Diabetes and cerebrovascular accidents. *Israel J. Med. Sci.* 6 (1970) 598
39. NIH Consensus Development Conference: Atherosclerosis 4 (1984) 296
40. Ostrander, L.D., jr., Francis, T., jr., Mayner, N.S., Kjelsberg, M.O., Epstein, F.H.: The relation of cardiovascular disease to hyperglycemia. *Ann. intern. Med.* 62 (1965) 1188-1198
41. Ostrander, jr., L.D., Epstein, F.H.: Diabetes, hyperglycemia, and atherosclerosis - new research directions. In: *Fajans, S.S.: Diabetes mellitus* (DHEW Publication No. NIH 76-854). Government Printing Office, Washington 1976 (S. 194)
42. Pagnan, A., Havel, R.J., Kane, J.P., Kotite, L.: Characterization of human VLDL containing two electrophoretic populations. *J. Lipid res.* 18 (1977) 613
43. Pell, S., D'Alonzo, C.A.: Factors associated with long-term survival of diabetics. *J. Amer. med. Ass.* 214 (1970) 1833
44. Pell, S., d'Alonzo, C.A.: Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *J. Amer. med. As.* 202(1967) 104
45. v. Reutern, G.-M., Bldingen, H.J., Hennerich, M., Freud, H.-J.: Diagnose und Differenzierung von Stenosen und Verschlüssen der Arteria carotis mit der Doppler-Sonographie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 222 (1976) 191

46. Roeschlau, P.: Cholesterinesterase: Cholesterinoxidase-Farbreaktion. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12 (1974) 403
47. Santen, R.J., Willis, P.W., Fajans, S.S.: Atherosclerosis in diabetes mellitus. Arch. intern. Med. 130 (1972) 833
48. Seelig, H.P., Wüst, H.: Die Kreatininbestimmung mit der Jaffe-Reaktion. Ärztl. Labor 15 (1969) 34-39
49. Schmidt, F.H. in Pfeiffer, E.F.: Handbuch des Diabetes mellitus. Bd. II, J.F. Lehmann, München, 1971, S. 938
50. Trinder, P.: Am. Clin. Biochem. 6 (1969) 24
51. Truett, J., Cornfield, J., Kannel, W.B.: A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. J. Chronic Dis. 20 (1967) 511
52. Tunbridge, W.M.G.: Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age. Lancet 2 (1981) 569
53. Wahlefeld, A.W.: In: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Aufl., Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim 1974, S. 1878
54. Weisweiler, O., Drosner, M., Schwandt, P.: Dietary effects on very low-density lipoprotein in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 23 (1982) 101-104
55. Wollenweber, J., Doenecke, P., Greten, H., Hild, R., Nobbe, F., Schmidt, F.H., Wagner, E.: Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlusskrankheit. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 103-107
56. Zabel-Langhenning, R., Adolph, W., Schmedel, H., Pissarek, D., Panzram, G.: Vergleichende Analysen elektrokardiographischer Befunde bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Zschr. inn. Med. 31 (1976) 1034
57. Ziegelasch, H.-J., Ziegelasch, H., Mauve, L.: Häufigkeit eines pathologischen EKG-Befundes, einer Hypertonie und einer Fett-sucht bei Diabetikern in Abhängigkeit von der Therapieart. Z. ges. inn. Med. 36 (1981) 107

TABELLEN

Tabelle 1

Interkorrelationen der Serumlipide

	n	r	signifikant
Cholesterin und Triglyceride	850	0,365	$p < 0,001$
Cholesterin und HDL-Cholesterin	748	0,079	n.s.
Cholesterin und LDL-Cholesterin	694	0,959	$p < 0,001$
Triglyceride und HDL-Cholesterin	746	-0,421	$p < 0,001$
Triglyceride und LDL-Cholesterin	694	0,209	n.s.
HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin	694	-0,028	n.s.

Tabelle 2

Schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen in der Studiengruppe

Dekaden	Männer				Frauen			
	HK-Tod	Schlaganfall	Herzinfarkt	Gangrän	HK-Tod	Schlaganfall	Herzinfarkt	Gangrän
bis 19 J								
20 - 29 J								
30 - 39 J	1						1	
40 - 49 J	1	1	3		2			
50 - 59 J	4	4	3	2	2	2	6	1
60 - 69 J	4	2	9	4	7	2	8	2
70 - 79 J	8	-	3	-	13	6	12	2
80 - 89 J	2	-	-	1	2	-	1	-
Gesamt	20	7	18	7	26	10	28	5

HK-Tod 20			HK-Tod 26		
Schlaganfall	7	davon 1 Herzinfarkt	Schlaganfall	10	davon 2 Gangrän 3 Herzinfarkte
Herzinfarkt	18	davon 1 Schlaganfall und 2 Gangrän	Herzinfarkt	28	davon 3 Schlaganfälle 2 Gangrän
Gangrän	7	davon 2 Herzinfarkte	Gangrän	5	davon 2 Herzinfarkte 2 Schlaganfälle

Tabelle 3

Schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen bei Patienten mit Diabetesbeginn vor und nach dem 40. Lebensjahr

	Diabetesbeginn		
	vor dem 40. Lj. (n=158)	nach dem 40. Lj. (n=362)	alle
Männer (n=209)	8	41	49/209 (23,4 %)
Frauen (n=311)	5	57	62/311 (19,9 %)
alle	13	98	111/520 (21,3 %)

Tabelle 4

Variable von 209 diabetischen Männern bei der Erstuntersuchung (Mittelwert $\pm$ S.D.)

Variable	schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen		altersangepaßter p-Wert
	nein (n=151)	ja (n=58)	
1. Alter (Jahre)	50,2 $\pm$ 16,8	61,3 $\pm$ 12,3	-
2. Diabetesdauer (Jahre)	9,3 $\pm$ 7,7	12,2 $\pm$ 6,7	n.s.
3. Cholesterin (mg/dl)	184,9 $\pm$ 45,3	198,2 $\pm$ 55,1	n.s.
4. Triglyceride (mg/dl)	163,0 $\pm$ 109,5	209,5 $\pm$ 145,2	0,065
5. Glucose (mg/dl)	185,2 $\pm$ 27,1	196,4 $\pm$ 22,6	n.s.
6. Systol. RR (mmHg)	141,7 $\pm$ 20,9	163,8 $\pm$ 23,5	0,001
7. Diastol. RR (mmHg)	85,2 $\pm$ 10,1	90,6 $\pm$ 14,3	0,013
8. Idealgewicht (%)	112,6 $\pm$ 14,1	116,1 $\pm$ 14,5	n.s.
9. Zigarettenrauchen			
- jemals im Leben	58,9 %	67,2 %	n.s.
- bei der Erstuntersuchung	25,2 %	27,6 %	n.s.
10. Therapie			
- Insulin	52,3 %	48,3 %	n.s.
- Orale Antidiab.	29,1 %	48,3 %	0,035
- Diät allein	18,5 %	3,4 %	n.s.

Tabelle 5

Variable von 311 diabetischen Frauen bei der Erstuntersuchung (Mittelwert $\pm$ S.D.)
(Zahlen in Klammern bezeichnen die Anzahl der Vergleich im Falle von fehlenden Werten)

Variable	schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen		altersangepaßter p-Wert
	nein (n=231)	ja (n=80)	
1. Alter (Jahre)	54,5 $\pm$ 18,6	65,9 $\pm$ 10,6	-
2. Diabetesdauer (Jahre)	7,8 $\pm$ 6,6	11,3 $\pm$ 9,4	0,020
3. Cholesterin (mg/dl)	197,3 $\pm$ 47,8 (n=202)	217,2 $\pm$ 50,8 (n=72)	0,027
4. Triglyceride (mg/dl)	178,6 $\pm$ 132,0 (n=202)	232,9 $\pm$ 158,4 (n=72)	0,021
5. Glucose (mg/dl)	206,6 $\pm$ 49,7 (n=210)	209,0 $\pm$ 41,1 (n=75)	n.s.
6. Systol. RR (mmHg)	152,3 $\pm$ 29,4	168,5 $\pm$ 25,6	0,043
7. Diastol. RR (mmHg)	86,1 $\pm$ 10,2	88,4 $\pm$ 10,8	n.s.
8. Idealgewicht (%)	124,6 $\pm$ 21,5	132,9 $\pm$ 22,6	0,053
9. Zigarettenrauchen			
- jemals im Leben	20,8 %	20,0 %	n.s.
- bei der Erstuntersuchung	9,9 %	7,1 %	n.s.
10. Therapie			
- Insulin	60,4 %	47,1 %	n.s.
- Orale Antidiab.	27,1 %	44,3 %	0,050
- Diät allein	12,5 %	8,5 %	n.s.

Tabelle 6

Kontinuierliche Variable von Diabetikern der Altersgruppen 50 - 69 Jahre und mit schweren Herz-Kreislauf-Komplikationen bei der Erstuntersuchung (n = 237; $\bar{x} \pm \text{S.D.}$)

Variable	Herz-Kreislauf-Komplikationen		univariater p-Wert
	- (n = 164)	+ (n = 73)	
Alter (Jahre)	61,0 $\pm$ 5,5	61,5 $\pm$ 5,6	n.s.
Diabetesdauer (Jahre)	9,0 $\pm$ 6,5	10,3 $\pm$ 6,0	n.s.
Cholesterin (mg/dl)	196,7 $\pm$ 51,2	212,5 $\pm$ 54,7	0,062
Triglyceride (mg/dl)	186,9 $\pm$ 137,7	260,9 $\pm$ 166,1	0,001
Glucose (mg/dl)	200,5 $\pm$ 44,0	199,8 $\pm$ 36,0	n.s.
Systolischer RR (mmHg)	156,3 $\pm$ 25,1	166,6 $\pm$ 22,6	0,003
Diastolischer RR (mmHg)	87,5 $\pm$ 10,1	90,5 $\pm$ 11,9	0,050
% Idealgewicht	126,2 $\pm$ 20,3	128,4 $\pm$ 21,9	n.s.

Tabelle 7

Korrelationskoeffizient von systolischem und diastolischem Blutdruck mit anderen Variablen bei 520 Diabetikern

	Systolic RR	Diastolic RR
Alter	0,55 (n=520)	0,15 (n=520)
Diabetesdauer	0,17 (n=520)	0,02 (n=520)
Diastol. Blutdruck	0,60 (n=520)	-
Rauchen	0,13 (n=520)	0,03 (n=520)
Cholesterin	0,14 (n=483)	0,21 (n=483)
Triglyceride	0,23 (n=483)	0,16 (n=483)
% Idealgewicht	0,35 (n=520)	0,32 (n=520)
Diabetestherapie	0,28 (n=520)	0,16 (n=520)
Glucose	0,13 (n=493)	0,03 (n=493)

Tabelle 8

Differenzen der Mittelwerte von Variablen aus Vor- und Nachuntersuchung
(Nachwert - Vorwert; $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$, $n = 402$)

	Differenz-Mittel- wert	95 %-Konfidenz- intervall
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$0,55 \pm 1,12$	-1,64 bis 2,74
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$-3,19 \pm 0,59$	-4,36 bis -2,03
% Idealgewicht	$-1,14 \pm 0,54$	-2,19 bis -0,08
Blutglucose (mg/dl)	$8,29 \pm 5,54$	-2,63 bis 19,21
Serumcholesterin (mg/dl)	$28,37 \pm 3,46$	21,55 bis 35,18
Serumtriglyceride (mg/dl)	$14,44 \pm 6,88$	0,90 bis 27,97

Tabelle 9

Multiple logistische Analyse von Variablen für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen (5-Jahres-Follow-up; n = 471)

Variable	β	p-Wert
Alter	0,026	0,006
Triglyceride	0,506	0,009
Systol. Blutdruck	0,012	0,010
Diabetesdauer	0,334	0,013
Geschlecht		0,127
Rauchen		0,165
Diabetestherapie		0,314
Diastol. Blutdruck		0,574
Blutglucose		0,597
Cholesterin		0,634
% Idealgewicht		0,857

Tabelle 10

Multiple logistische Analyse von Alter, systol. RR, diastol. RR, Diabetesdauer bei der Erstuntersuchung für Männer mit und ohne schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen

Variable	alle (n=209)		Diabetesbeginn nach dem 40. Lebensjahr (n=126)	
	β	t-Wert	β	t-Wert
Alter	0,0109	2,46	0,046	1,800
Systol. RR	0,036	4,03	0,042	3,939
Diabetesdauer (ln)	2,742	2,46		n.s.
Alter x ln (Diabetesdauer)	-0,039	-2,22		n.s.

n.s. = nicht signifikant

Tabelle 11

Multiple logistische Analyse von Alter, systol. RR, diastol. RR, Diabetesdauer bei der Erstuntersuchung für Frauen mit und ohne schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen

	alle (n=262)		Diabetesbeginn nach dem 40. Lebensjahr (n=191)	
Variable	β	t-Wert	β	t-Wert
Alter	-0,027	-1,01	0,233	1,346
Systol. RR	0,037	2,35	0,047	2,654
Diabetesdauer (ln)	0,477	0,48	0,882	0,540
Alter x ln (Diabetesdauer)	0,031	2,33	0,039	1,733
Systol. RR x ln (Diabetesdauer)	-0,014	-1,96	-0,019	-2,374
ln(Triglyceride)	0,598	2,34	0,460	2,003

Tabelle 12a

Assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren ($\bar{x} \pm \text{SD}$) von 68 verstorbenen und 474 lebenden Diabetikern bei der Erstuntersuchung (Beobachtungszeitraum: 5 Jahre)

Patienten	Alter (Jahre)	Diabetesdauer (Jahre)	männliches Geschlecht	Zigarettenraucher	Gewicht (% Idealgewicht)
lebende (n=474)	54,6 $\pm 17,3$	8,6 $\pm 7,2$	40 %	17 %	121,3 $\pm 20,3$
alle Toten (n=68)	67,5** $\pm 12,1$	13,3** $\pm 8,6$	45,6 %	14,7 %	122,2 $\pm 19,9$
"Herz- Kreislauf"- Tote (n=46)	67,6** $\pm 11,0$	15,7** $\pm 8,7$	43,5 %	13,0 %	123,3 $\pm 20,9$

**p < 0,01

Tabelle 1,b

Patienten	Cholesterin (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Blutglucose (mg/dl)
lebende (n=474)	195,8 ± 49,4	185,7 ± 143,7	198,9 ± 45,1
alle Toten (n=68)	196,7 ± 48,1	203,7 ± 133,1	202,0 ± 41,9
"Herz-Kreislauf"- Tote (n=46)	209,0 ± 48,5	213,0 ± 136,9	203,8 ± 35,0

Tabelle 12c

Patienten	systolischer Blutdruck (mmHg)	diastolischer Blutdruck (mmHg)	art. Verschuß- krankheit	Mediasklerose
lebende (n=474)	151,1 ± 27,2	86,5 ± 10,8	12,7 %	9,3 %
alle Toten (n=68)	167,4* ± 25,6	87,6 ± 11,8	51,5 %**	13,2 %
"Herz-Kreislauf" Tote (n=46)	172,6** ± 23,4	88,9 ± 11,7	67,4 %**	13,0 %

*p < 0,05

**p < 0,01

Tabelle 13

Multiple Regressionsanalyse* der Beziehung von 8 Variablen zu
 "Herz-Kreislauf-Tod" (n=425) (45 Tote vs. 380 Lebende)

Variable	stand. discrim. functi. coeff.	Hotelling's trace criterion
Alter	0,38 (3.)	
Gewicht	0,005	
Triglyceride	0,24 (4.)	F = 6,29
Cholesterin	0,11	sign.
diastol. RR	0,17	0,00001
systol. RR	0,40 (2.)	
Diabetesdauer	0,61 (1.)	
Glucose	0,05	

* (Statistical Package for Social Sciences: SPSS-MANOVA)

Tabelle 14

Relatives Risiko von systolischem Blutdruck für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen (5-Jahre-Follow-up. Bestimmung durch multiple logistische Analyse unter Berücksichtigung von Alter, Triglyceride, systolischer Blutdruck und Diabetesdauer)

Systolischer Blutdruck (mmHg)	Relatives Risiko
----------------------------------	------------------

140	0,85
150	0,97
153	1,00
160	1,09
170	1,23
180	1,38
190	1,59
200	1,76

Tabelle 15

Relatives Risiko von Serumtriglyceriden für schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen (5-Jahre-Follow-up. Bestimmung durch multiple logistische Analyse unter Berücksichtigung von Alter, Triglyceride, systolischer Blutdruck und Diabetesdauer)

Triglyceride (mg/dl)	Relatives Risiko
100	0,81
150	1,00
200	1,16
250	1,29
300	1,42
350	1,53

Die Schwabinger Studie (5-Jahre-follow-up)

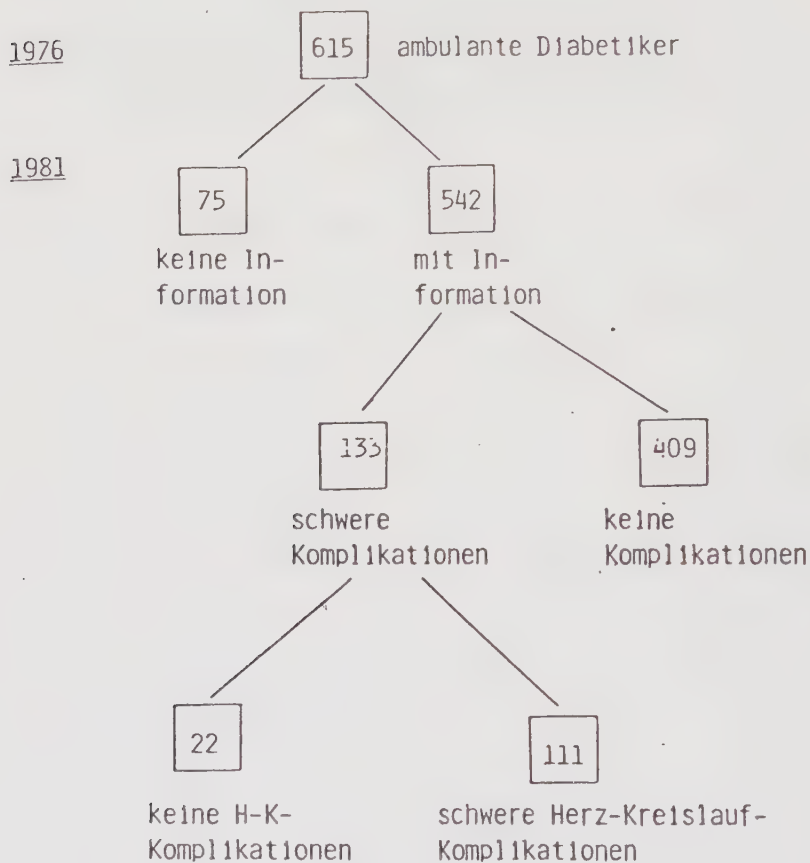


Abbildung 1: Inzidenz von Herz-Kreislauf-Komplikationen

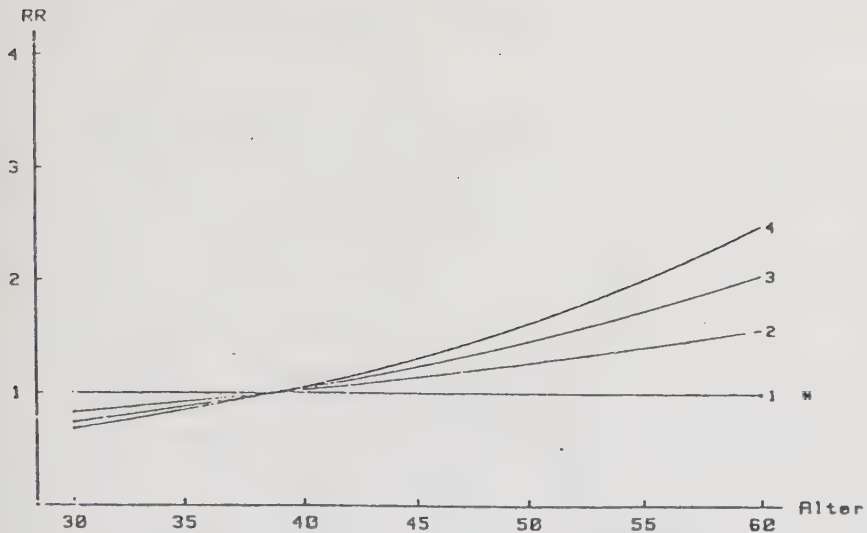


Abbildung 2a: Relatives Risiko (RR) von Diabetesdauer gegen Alter bei einem systolischen Blutdruck von 120 mmHg (*1-4=5,10,15,20 Jahre Diabetesdauer)

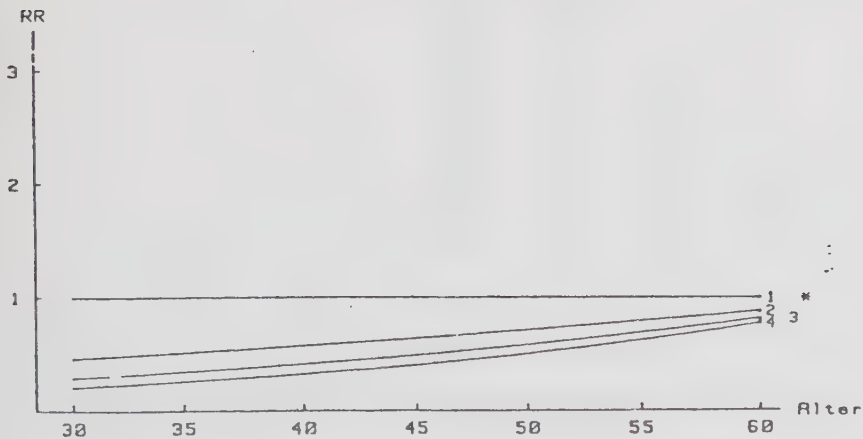


Abbildung 2b: Relatives Risiko (RR) von Diabetesdauer gegen Alter bei einem systolischen Blutdruck von 180 mmHg (*1-4=5,10,15,20 Jahre Diabetesdauer)

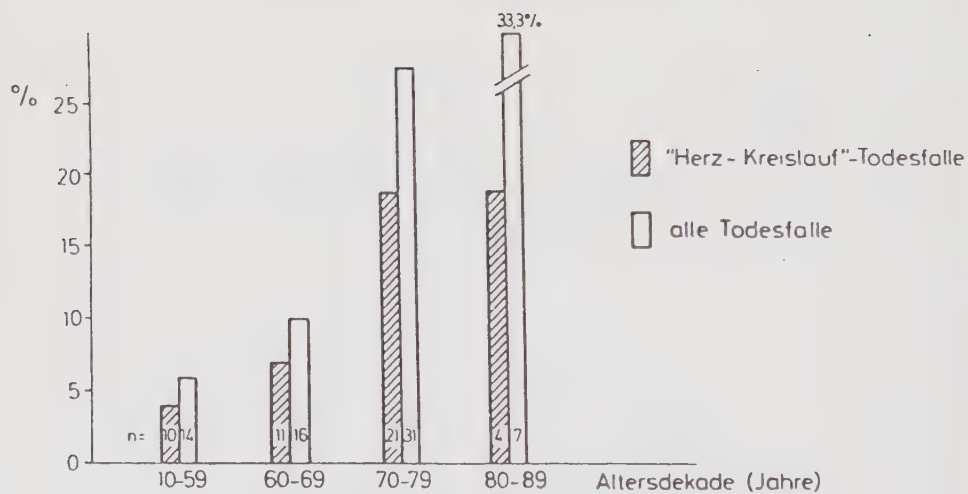


Abbildung 3: Prozentuale Häufigkeit der Todesfälle in den Altersklassen (jede Dekade 100 %)

LEBENS LAUF

Geboren am 1.7.49 in Zagreb, Jugoslawien

Mutter: Maria Grünwald geb. Turkovic

Vater: Zeljko Grünwald

1954 Umzug nach Deutschland

1955 - 1956 Blumenschule München

1956 - 1960 Sollner Volksschule

1960 - 1969 Ludwigs-Gymnasium München

Juni 1969 Abitur

1969 - 1971 Ersatzdienst Altenheim Freising

1972 - 1979 Studium der Medizin an der Ludwigs-Maximilians-
Universität München

Januar 1980 Approbation

Seit 1980 Assistenzarzt an der III. Med. Abteilung des
Krankenhauses München-Schwabing (Leiter:
Prof. Dr. H. Mehnert)

DIABETES

I-Zahl

6 15

Doppler - Sonographie

Dekade 16

kollektiv 17

Name:..... Vorname:..... Tel.:.....

Straße:..... 18 PLZ 21 22 PBZ 23

Geburtsdatum: 24 29 Geschlecht: m (1) w (2) 38

Alter: 30 31 Familienstand: led. (1) verh. (2) 39

Erhebungsdatum: 32 37 verw. (3) gesch. (4)

ANAMNESE:

1. Sind Sie Diabetiker? ja (1) nein (2) 40
wenn nein, weiter → Frage 5

2. Seit wieviel Jahren ist der Diabetes bekannt? 41 Jahre
(weiß nicht = 99, bis zu einem Jahr = 1, bis zu 2 Jahren = 2 (usw.))

3. Wurde der Diabetes auf Grund typischer Beschwerden erkannt? nein (8)

wenn ja:

Durst (1) Genitalpuritus (4) 43
Polyurie (2) Präcoma (5)
Gewicht (3) Coma (6)
mehr als ein Symptom (7)

4. Welcher Zeitraum lag zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung? weniger als eine Woche (1) 44
bis zu einem Jahr (2)
bis zu 3 Jahren (3)
mehr als 3 Jahre (4)
weiß nicht (5)

FAMILIEN - ANAMNESE:

5. Leben die Eltern noch? ja nein Alter
Vater: (1) (2) 45 47
Mutter: (1) (2) 48 50

6. Todesursache: Vater:..... 51
Mutter:..... 53

7. Diabetes in der Verwandtschaft? ja nein
bei Eltern, Geschwister (1) (2) 55
bei Großeltern, Onkel, Tanten (1) (2) 56

SOZIAL-ANAMNESE:

8. Sind Sie berufstätig ? ja (1) nein (2) früher ja (3)

57 ☐

ausgeübter Beruf (jetzt o. früher):.....

58 ☐

9. Schichtarbeit: ja (1) nein (2) früher ja (3)

60 ☐

10. Wieviele Personen leben in Ihrem Haushalt ?

61 ☐

11. Wie sind Ihre Wohnverhältnisse ?
beengt nicht beengt

63 ☐

12. Insgesamt beurteilt : sehr gut (1) gut (2) weniger gut, unbefried. (3) (4)

64 ☐

13. Haben Sie Ärger / Stress ?
ja, häufig ja, manchmal nein, norm. KA
beruflich: (1) (2) (3) (4)
privat: (1) (2) (3) (4)

65 ☐

66 ☐

14. Körperliche Bewegung ?
ja nein unbestimmt
ausreichend (1) (2) (3)
(subj. beurteilt)
täglicher Spaziergang (1) (2) (3)
größere Wanderungen (1) (2) (3)

67 ☐

68 ☐

69 ☐

15. Wie ist Ihr Schlaf ? gut (1) weniger gut (2) schlecht (3) wechselnd (4)

70 ☐

16. Wie lange schlafen Sie im Allgemeinen ? Std.

71 ☐

17. Hatten Sie übere längere Zeit zu wenig Schlaf ?
ja nein unbestimmt
(1) (2) (3)

73 ☐

18. Machen Sie regelm. Mittagsschlaf? ja (1) nein (2) unbestimmt (3)

74 ☐

ERNÄHRUNGS-GEWOHNHEITEN:

19. Essen (kochen) Sie Diät/Schonkost? ja (1) nein (2) gelegentl. (3)

75 ☐

20. Wenn ja, welche Nahrungsmittel schränken Sie ein ?

LK 80 ☐

dupliz. 1-5

Fleisch (1) (2) (3)

6 ☐

Wurst (1) (2) (3)

7 ☐

Eier (1) (2) (3)

8 ☐

Mehlprodukte, Brot (1) (2) (3)

9 ☐

21. Verwenden Sie vorwiegend (beim Kochen, Backen, Brotaufstrich):

Butter	Margarine	Schmalz	weiß nicht
(1)	(2)	(4)	(8)

(Kombination = Σ)

22. Essen Sie mit gutem Appetit ?

ja	nein	gelegentl.
(1)	(2)	(3)

23. Häufiges Gasthaus-/ Kantinenessen?

ja	nein	gelegentl.
(1)	(2)	(3)

24. Alkoholische Getränke?

tägl.	gelegentl.	selten	nie
Bier	(1)	(2)	(3)
Wein	(1)	(2)	(3)
Schnäpse, Likör	(1)	(2)	(3)

25. Aus der Diätliste innerh.d. letzt. 2 Wo. im Mittel errechnete kcal / Tag

26. Körpergewicht, heute: kg

27. vor 5 Jahren: kg

28. bei Diabetesbeginn: kg

29. Körpergewicht der letzten Jahre ?

abgenommen	gleich=	geblieben	zugenommen
(1)	(2)	(3)	

30. Körpergröße: cm

RAUCHGEWOHNHEITEN:

31. Rauchen Sie ?

jetzt	früher	nie
(1)	(2)	(3)

32. Zigaretten:

regelm.	gelegentl.	nein
(1)	(2)	(3)

33. Zigarren, Stumpen, Pfeife:

(1)	(2)	(3)
-----	-----	-----

34. Inhalieren Sie ?

(1)	(2)	(3)
-----	-----	-----

35. Menge der täglichen Zigaretten ? jetzt oder früher (Nichtraucher = 88)

36. Mit welchem Alter begannen Sie zu rauchen ? Jahre (Nichtraucher = 88) (weiß nicht= 99)

37. Bei Exraucher: Mit welchem Alter hörten Sie auf ? Jahre (Nichtraucher = 88) (weiß nicht= 99)

MEDIKAMENTEN-ANAMNESE:

	ja	nein	früher	Zeitdauer/ Jahre
38. Herzmittel, allgemein	(1)	(2)	(3)	
39. Digitalis	(1)	(2)	(3)	
40. Nitrate	(1)	(2)	(3)	
41. Antihypertonika	(1)	(2)	(3)	
42. Thiazide	(1)	(2)	(3)	
43. Kreislaufmittel (hypo)	(1)	(2)	(3)	
44. Orale Antidiabetica	(1)	(2)	(3)	
45. Insulin (Dosis *s.u.)	(1)	(2)	(3)	
46. Oestrogene	(1)	(2)	(3)	
47. Contraceptiva	(1)	(2)	(3)	
48. Schlafmittel, Beruhig.M.	(1)	(2)	(3)	

* Dosis: Insulineinheiten / die

HYPERTONIE:

49. Wann war die letzte Blutdruckmessung ?
 unlängst (bis 1 Mon.) (1) bis zu 1/2 Jahr zurück (3)
 bis zu 3 Mon. zurück (2) bis zu 1 Jahr zurück (4)
 länger als 1 Jahr zurück (5)
50. War der Blutdruck normal (1) zu hoch (2)
51. Wurde jemals in Ihrem Leben ein zu hoher Blutdruck gemessen ?
 ja (1) nein (2)
52. Wieviele Jahre liegt das zurück ?
53. Haben Sie jemals blutdrucksenkende Medikamente eingenommen ?
 ja (1) nein (2)
54. Wenn ja: Wie lange Zeit ? Jahre

SYMPTOME:

55. Fühlten Sie jemals Schmerzen o. Unbehagen im Brustkorb ?
 ja (1) nein (2)
56. Wenn nein: Hatten Sie jemals ein Schweregefühl im Brustkorb ?
 ja (1) nein (2)
- wenn nein, weiter--> Frage 66

38

41

44

47

50

53

56

59

62

65

68

69

72

LK 80

dupl. 1-5

6

7

8

10

11

13

14

57. Fühlen Sie einen Druckschmerz, wenn Sie bergauf gehen, Treppen= steigen, schnell laufen ?
ja (1) nein (2)
58. Fühlen Sie einen Druckschmerz, wenn Sie normal gehen ?
ja (1) nein (2)
59. Was tun Sie, wenn der Schmerz beim Gehen auftritt ?
Sie bleiben Stehen o. gehen langs.weiter (1) Sie gehen unverändert weiter (2)
weiter → Frage 64
60. Was passiert, wenn Sie stehen bleiben ?
der Schmerz läßt nach (1) läßt nicht nach (2)
61. Wie schnell fühlen Sie Erleichterung ?
innerh. v. 10 Min. (1) später als 10.Min. (2)
62. Wo sitzt der Hauptschmerz ?
oberes, mittleres Brustbein (1) Herzgegend (3)
linker Arm (4)
unteres Brustbein (2) anderswo (5)
63. Haben Sie deshalb einen Arzt aufgesucht ?
ja (1) nein (2)
Antwort des Arztes:.....
XHK ja (1) nein (2) unbestimmt (3)
64. Hatten Sie jemals starke Schmerzen über den ganzen vorderen Brustkorb eine halbe Stunde oder länger ?
ja (1) nein (2)
65. Haben Sie deshalb einen Arzt aufgesucht ?
(1) (2)
Antwort des Arztes:.....
Infarkt ja (1) nein (2) unbestimmt (3)
66. Spürten Sie Schmerzen in einem der Beine beim Gehen ?
ja (1) nein (2)
wenn nein, weiter → Frage 74
67. Hält dieser Schmerz an, wenn Sie stehenbleiben oder sitzen ?
ja (1) nein (2)
wenn ja, weiter → Frage 74

15 ☐16 ☐17 ☐18 ☐19 ☐20 ☐21 ☐22 ☐23 ☐24 ☐25 ☐26 ☐

68. In welchem Teil des Beines tritt dieser Schmerz hauptsächl.auf?

Waden (1)

(Komb. = Σ)

Oberschenkel (2)

Füße 4

69. Tritt dieser Schmerz auf beim Bergaufgehen, Treppensteigen, schnell Laufen ?

ja (1) nein (2)

70. Tritt dieser Schmerz beim normalen Gehen auf? (1) (2)

71. Wie verhalten Sie sich, wenn der Schmerz beim normalen Gehen auftritt?

Sie bleiben Stehen
o. gehen langsamer (1)
weiter

Sie gehen unverändert
weiter (2)

weiter → Frage 74

72. Was passiert, wenn Sie stehenbleiben ?

der Schmerz läßt
nach

läßt nicht nach (2)

weiter → Frage 74

73. Wie schnell fühlen Sie Erleichterung ?

innerhalb v. 10 Min. ①

später als 10.Min. (2)

74. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall ? ja nein
(1) (2)

75. Hatten Sie jemals ein Schwächegefühl / Kräfteverlust in einem Arm o. Bein, das länger als 24 Std. anhielt? ja ☐ nein ☒

ja nein
 (1) (2)

wenn ja: Bevor der Diabetes bekannt war ? (1) (2)

MESSWERTE:

1. Blutdruckmessung: nach 5 Min. Liegen, Messung alle 2 Min.:

erster Wert:.....

hieraus
niedrigster ³⁶

--	--	--	--	--	--

⁴¹
Wert:

zweiter Wert:.....

dritter Wert:.....

42							47
----	--	--	--	--	--	--	----

Meßwert im Sitzen:

Werte aus Voruntersuchung:

Liegen	48						53
--------	----	--	--	--	--	--	----

[illegible]

2. Dopplerwerte:

A) Dopplerdrucke:

oo1 = Messung nicht durchgeführt

oo2 = nicht meßbar (z.B. Amput.)

oo3 = nicht meßbar (sonst.)

	re	li
A. brachialis	60	65
A. dors. pedis	66	71
A. tib. posterior	72	77
Werte aus der Voruntersuchung:		
A. brachialis	6	11
A. dors. pedis	12	17
A. tib. posterior	18	23

LK 3 80
dupliz. 1-5

B) Doppler Indices:

	re	li	Voruntersuchung:
A. dors. ped. / A. brachialis:	24	26	re 30
A. tib. post. / A. brachialis:	32	34	re 38
hieraus niedrigster Wert:	40	42	re 46

3. Palpation:

	normal (tastbar)	patholog. (nicht, kaum tastbar)	nicht untersucht (z.B. Amput.)
A. brachialis	re (1)	(2)	(3)
	li (1)	(2)	(3)
A. femoralis	re (1)	(2)	(3)
	li (1)	(2)	(3)
A. poplitea	re (1)	(2)	(3)
	li (1)	(2)	(3)
A. tib. post.	re (1)	(2)	(3)
	li (1)	(2)	(3)
A. dors. pedis	re (1)	(2)	(3)
	li (1)	(2)	(3)
Ödeme	re (1) keine	(2) vorhanden	(3)
	li (1) "	(2) "	(3)

re li
48

re li
50

re li
52

re li
54

re li
56

re li
58

4. Auskultation:

	normal	patholog. Strömungs- geräusche	nicht untersucht
Herz	(1)	(2)	(3)
A. carotis	re (1) li (1)	(2) (2)	(3) (3)
A. brachialis	re (1) li (1)	(2) (2)	(3) (3)
A. femoralis	re (1) li (1)	(2) (2)	(3) (3)
A. poplitea	re (1) li (1)	(2) (2)	(3) (3)

60

re li

61

re li

63

re li

65

re li

67

5. Oszillographie:

	norm.	path.	Grenzwert	nicht untersucht
in Ruhe	(1)	(2)	(3)	(4)
bei Belastung	(1)	(2)	(3)	(4)

69

70

6. Arterielle Verschlusskrankheit: (AVK), Beurteilung

	kein Hinweis	eindeutig	Grenzwert	nicht zu beurteilen
	(1)	(2)	(3)	(4)
bei Voruntersuchung:				
	negativ (1)	positiv (2)	Grenzwert (3)	

71

72

LK 4 80

7. Verschlusstyp:

	Becken-Typ	O' sch. Typ	U' sch. Typ	Sch-A. Typ	U' sch. prox Stenose
re	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
li	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Verschlusstyp aus Voruntersuchung:					
re	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
li	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Stadium des Verschlusses:					
re	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
li	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Stadium aus Voruntersuchung:					
re	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
li	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

re li

6

re li

8

re li

10

re li

12

dupliz. 1-5

8. EKG - Auswertung:

Minnesota - Code

14 16
11 12 13

17 24
2 3 4 5 6 7 8 9

9. Ultraschall-Doppler der Carotis-Strombahn:

indirekte Beschallung:

		normal	StromUmk.	Amplit.Diff.	fraglich
A. supratroch.	re	(1)	(2)	(3)	(4)
	li	(1)	(2)	(3)	(4)
A. supra orbit.	re	(1)	(2)	(3)	(4)
	li	(1)	(2)	(3)	(4)

re li
25

re li
27

direkte Beschallung:

		normal	pathol.	nicht auffindb.	fraglich
A. carotis ext.	re	(1)	(2)	(3)	(4)
	li	(1)	(2)	(3)	(4)
A. carotis int.	re	(1)	(2)	(3)	(4)
	li	(1)	(2)	(3)	(4)
A. carotis com.	re	(1)	(2)	(3)	(4)
	li	(1)	(2)	(3)	(4)

re li
29

re li
31

re li
33

10. Carotis-Strombahn, Beurteilung:

keine
Stenose (1)eindeutige
Stenose (2)

Grenzwert (3)

35

nicht zu beurteilen (4)

(wenn 2 od. 3):

Lokalisation:

Carotis ext.	re	(1)	li	(2)
carotis int.	re	(1)	li	(2)
carotis com.	re	(1)	li	(2)

36

37

38

11. Körpermaße:

Größe:..... cm

Gewicht:..... kg

39 41

aus Voruntersuchung: Gewicht:..... kg

42 4445 47

12. Laborparameter:

Blutzucker

Wert aus V.Unters. (Median):

48 mg%nüchtern 51 mg%

alle bisherigen BZ-Werte:

Anzahl 54 Median 56

Cholesterin:

Wert aus V.Unters.

59 mg%nüchtern 63 mg%

alle bisherigen Chol.-Werte:

Anzahl 67 X 69 72

LK 5 80

Triglyceride:

Wert aus V.Unters.:

6 mg%nüchtern 10 mg%

alle bisherigen Trig.-Werte:

Anzahl 14 X 16

dupliz. 1-5

HDL - Cholesterin:

ppn 20 mg%nüchtern 24 mg% 28

HB A Ic

29 31 %

32 34
Hb

Serumkreatinin:

35

37 39 mg%
HarnSr.

C-Peptid:

nicht unters.

wenn unters.

(=999)

HLA:

B8 , B15 , B18

β = Thromboglobulin:

(=999)

Thrombozytenaggregation:

spontan

Urinstatus:

Ew.neg. = Spur 1+
2+

Fundoskopie:

nicht
durchgeführt

nicht
einsehbar

A.) diabet.
Retinopathie

B.) fundus
hyperton.

re

li

re

li

normal

Stad. I

Stad. II

Stad. III

Stad. IV

fragl. path.

Datum:

Unterschrift:

Untersuchung u. Eintrag:.....Dr.....

Vollständigkeitsprüfung:.....

Codierung:.....

Klinikstempel:.....

40 42

43

44 46

47

48

49

A.)
re li
50 51

B.)
re li
52

